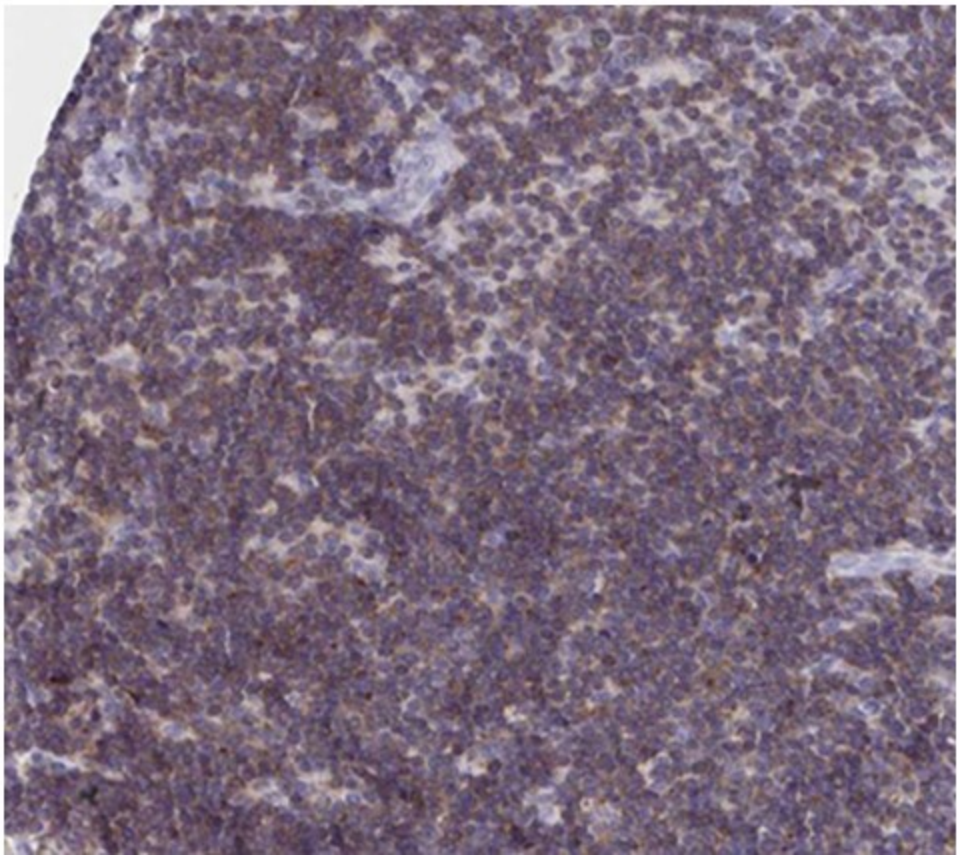
DOL - Dor On Line
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Universidade de Brasília - Campus de Ceilândia

ISSN: 2446-6670

Edição de Setembro de 2017
Ano 18 - Número 206



Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 4, n. 2 (Setembro/Outubro 2017) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 206

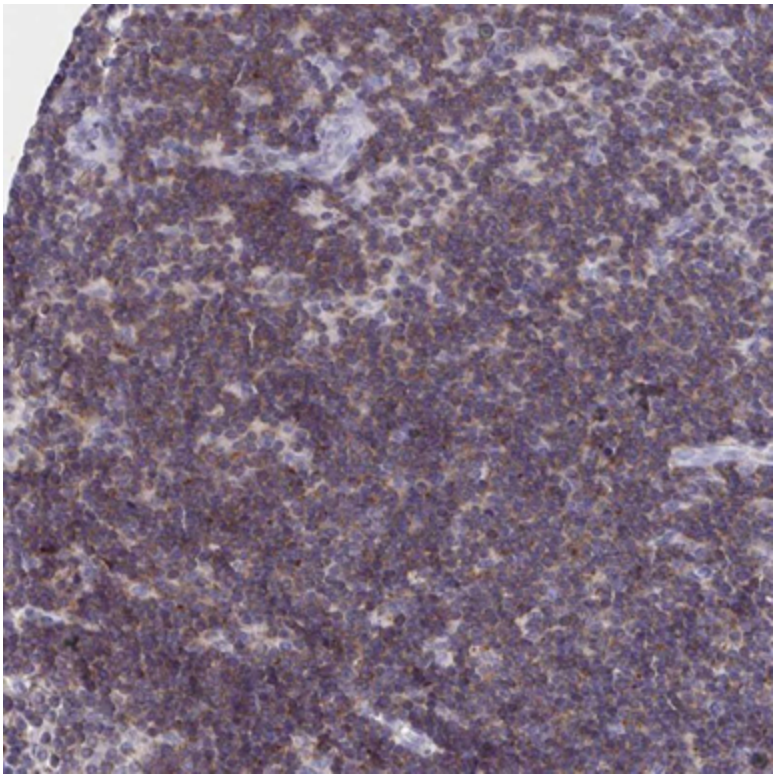
Chamada da Edição

Olá leitores do boletim Dor On Line! Neste mês de setembro o DOL traz para vocês um editorial a respeito do papel da CXCL8, mais uma quimiocina em nossa série sobre dor. Trazemos, também, na seção de Divulgação Científica alertas tratando da atividade física na fibromialgia; exercício e dor; a dor do cônjuge e depressão; e um estudo clínico sobre neuroinflamação e dor neuropática. Na seção de Ciência e Tecnologia, temos alertas tratando de microinjeções de 15d-PGJ2 na disfunção temporomandibular; o uso de sacarose na dor de neonatos e o volume cerebral; a via de sinalização PI3K/Akt e a sensibilização central na dor neuropática; o receptor TRL7 na cistite intersticial; e um modelo in vitro para a fibromialgia. Boa Leitura!

Editorial do mês:

Quimiocinas na dor: Sessão II - CXCL8, um caminho ainda a percorrer

Cássia Regina da Silva *



Conforme citado no editorial anterior, quimiocinas estão envolvidas na indução e manutenção de estados de dor patológica, como dor inflamatória e neuropática. Com o

objetivo de entender melhor estes processos e a importância destas biomoléculas na dor, o DOL traz uma sessão de editoriais sobre o assunto. Dando continuidade a estes editoriais com foco em quimiocinas na dor, falaremos aqui da CXCL8.

A CXCL8, também conhecida como IL-8, é uma quimiocina α produzida por células do sistema imune e células mesenquimais. Esta quimiocina tem atividade pró-inflamatória e sua principal função é a quimiotaxia de neutrófilos e linfócitos T. Em relação ao mecanismo molecular, a CXCL8 exerce sua ação biológica ao se ligar aos receptores acoplados à proteína G de sete domínios transmembrana denominados CXCR1 e CXCR2. A ativação do eixo CXCR1/CXCR2 é capaz de sensibilizar neurônios sensoriais periféricos e seu bloqueio se mostrou eficaz na redução da dor inflamatória e neuropática experimental, conforme já citado no editorial anterior. Estes receptores podem ser igualmente expressos por células do sistema imune, incluindo astrócitos e micróglia, assim como por neurônios sensoriais, sendo que a CXCL8 parece ter um papel importante na comunicação neurônio-glia, fato que pode levar à modulação da resposta dolorosa.

Diferentes estudos que abordam o papel da CXCL8 na dor demonstram que esta quimiocina está aumentada em doenças inflamatórias como artrites (CXCL8 verificada no fluido sinovial) e processos de inflamação dentária (CXCL8 presente na polpa dentária). Neste último caso, a produção de CXCL8 é regulada pela liberação do neuropeptídeo substância P, envolvido na modulação da inflamação neurogênica. Há, ainda, evidências da relação da CXCL8 com a hipersensibilidade nociceptiva desenvolvida na neuralgia pós-herpética, neuropatia por lesão do nervo ciático e neuropatia induzida por quimioterápico. Adicionalmente, níveis aumentados de IL-8 têm uma correlação positiva com

o desenvolvimento de neuralgia pós-herpética, sendo que sua dosagem já foi considerada como método preditivo desta condição. Níveis aumentados da CXCL8 foram ainda evidenciados no sistema nervoso central, como medula espinhal e algumas regiões cerebrais, em modelos de dor crônica.

Contudo, o número de estudos que avaliam o papel da CXCL8 na dor ainda é limitado para que maiores conclusões a respeito de seu mecanismo de ação sejam realizadas, e sua importância clínica esta relacionada principalmente a sua atividade quimiotática, sendo que seu bloqueio se mostra como uma ferramenta promissora na prevenção da dor crônica.

Referências:

- Huang GT., et al. Localization of substance P-induced upregulated interleukin-8 expression in human dental pulpexplants. Int Endod J. 2008, 41(2):100-7. Khan J, et al. Interleukin-8 levels in rat models of nerve damage and neuropathic pain. Neurosci Lett. 2017 Sep 14;657:106-112.
- Sachs, D, et al. Tumour necrosis factor-, interleukin-1 and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity, Pain 2002, 96(1):89–97.
- Kotani, N et al. Cerebrospinal fluid interleukin 8 concentrations and the subsequent development of postherpetic neuralgia. The American journal of medicine 2004, 116(5):318–324.
- Lopes AH, et a. DF2755A, a novel non -competitive allosteric inhibitor of CXCR1/2, reduces inflammatory and post-operative pain. Pharmacol Res. 2016, 103:69-79.

- Brandolini Let al. CXCR1/2 pathways in paclitaxel-induced neuropathic pain. Oncotarget. 2017, 4;8(14):23188-23201.

---

* Doutorada em bioquímica e pós-doutorada em farmacologia.

1. Funcionalidade física e sua relação direta com a intensidade de dor, fadiga e qualidade do sono em indivíduos com fibromialgia

Aspectos psicológicos em pessoas com fibromialgia

A fibromialgia é a terceira enfermidade reumática em prevalência, com maior incidência em pessoas com a faixa etária entre 40 a 50 anos, sendo de 6 a 8 vezes mais frequente em mulheres. Indivíduos com fibromialgia apresentam sintomas como fadiga, rigidez matinal, sono não reparador, alterações de humor, depressão e ansiedade, e queixas cognitivas como problemas de memória e dificuldade de concentração. Todos estes sintomas se apresentam de maneira diferenciada ao longo dos dias, podendo ocorrer independentemente dos demais. Assim, o indivíduo convive diariamente com uma expectativa negativa sobre o que irá vivenciar naquele dia. Este dilema foi muito bem descrito em um estudo de caso onde uma paciente com fibromialgia fez a seguinte afirmação: "Eu nunca sei como será o meu dia. Eu tenho que acordar de

manhã e ver o que dói e como posso me medicar e assim ver como meu dia vai ser”.

Neste sentido, um estudo recente feito por pesquisadores da Universidade de Utah, nos Estados Unidos, decidiu avaliar a variabilidade comportamental e disposição física para diversas atividades do dia-a-dia em indivíduos com fibromialgia, e como estes parâmetros se relacionavam com os níveis de dor, fadiga, qualidade do sono e funcionalidade física.

O estudo avaliou 292 indivíduos com fibromialgia, sendo em sua maioria mulheres. Alguns parâmetros foram avaliados através de questionários completados com acompanhamento de psicólogos, outros, como a qualidade do sono, foram monitorados em clínicas especializadas e com equipamento específico. Foi observado que o ritmo de atividades executadas ao longo do dia e as variações de humor tinham uma correlação positiva com todos os sintomas clínicos citados anteriormente (dor, fadiga, qualidade do sono e funcionalidade física). Chama a atenção que, assim como em outras enfermidades crônicas tais como demência, déficit de atenção, desordem de hiperatividade, a fibromialgia está relacionada a Síndrome do atraso das fases do sono. Esta síndrome altera o período de alerta e de sono afetando o ritmo de temperatura corporal, o ritmo hormonal e outros ritmos diários tendo grande relação com alterações de humor e comportamentais. Este dado é de grande importância e indica que talvez indivíduos com fibromialgia devam ainda receber tratamento adequado para tratar esta condição associada a doença, uma vez que a mesma possa ter relação direta com os sintomas clínicos relatados na fibromialgia impactando diretamente na qualidade de vida destes indivíduos.

Assim, o estudo sugere que melhores índices de dor, fadiga e qualidade do sono resultam em melhores índices de funcionalidade física para tarefas do dia-a-dia. Neste sentido, o tratamento deveria abranger os diferentes sintomas para um melhor resultado e os pacientes deveriam ser monitorados quanto à qualidade de seu sono.

Cássia Regina da Silva

Referência: Neikrug AB1, Donaldson G, Iacob E, Williams SL, Hamilton CA, Okifuji A. Activity rhythms and clinical correlates in fibromyalgia. Pain. 2017; 158(8):1417-1429.

Alerta submetido em 10/08/2017 e aceito em 22/08/2017.

2. Esclarecimentos acerca da redução da dor induzida pelo exercício realizados antes da sua aplicação aumenta a tolerância à dor

Informação sobre exercícios podem reduzir a dor

É bem demonstrado em adultos saudáveis que o exercício agudo pode reduzir transitoriamente a dor. Tal é descrito como “hipoalgesia induzida pelo exercício” (EIH). No entanto, os mecanismos pelos quais o exercício agudo reduz a dor ainda não são totalmente compreendidos. Alguns estudos têm demonstrado o local onde ocorrem mudanças no sistema nervoso central que podem explicar a redução da dor em decorrência do exercício. Outros estudos demonstram que mudanças em nível periférico também são importantes. Sugere-se ainda que processos cognitivos contribuem para a EIH. É sabido ainda que a manipulação de fatores cognitivos pode modular a dor. Alterar as expectativas sobre o condicionamento da dor, a sugestão verbal ou as imagens são capazes de aumentar ou diminuir a dor, dependendo do tipo de expectativa gerada. A educação é outro meio pelo qual as expectativas sobre a dor

podem ser alteradas. Vários estudos mostraram que uma única sessão de educação em neurociência pode reduzir a dor e/ou melhorar a função em pessoas com dor crônica. Baseado nesses achados, os autores deste estudo buscaram investigar se a educação sobre EIH influencia as respostas da dor ao exercício agudo em adultos saudáveis, buscando confirmar o envolvimento de processos cognitivos no efeito hipoalgésico do exercício agudo. Para tanto, os autores realizaram sessões educacionais sobre exercícios e dor. A sessão durou aproximadamente 15 minutos, tanto para o grupo controle quanto para o grupo de intervenção. Durante a sessão, todos os participantes receberam informações sobre dor muscular que pode surgir durante e após o exercício, a diferença entre dor apropriada e inapropriada, dor durante o exercício, e como escalas são usadas para medir dor e esforço. Os participantes do grupo de intervenção receberam informações adicionais sobre a EIH como, por exemplo, o que é, os tipos de exercícios que podem levar à EIH, e os possíveis mecanismos subjacentes. Já os participantes no grupo controle receberam informações adicionais gerais sobre exercício e dor, como, por exemplo, classificações de dor, diferença entre intensidade da dor e como a dor às vezes difere entre atletas e não atletas. Depois disso, foram avaliados os conhecimentos e crenças de todos os participantes sobre exercício e dor. Posteriormente foi aplicado exercício aeróbico com intensidade de moderada a vigorosa, durante 20 minutos em ambos os grupos. A dor foi mensurada através da realização de uma pressão sobre os músculos reto femoral (coxa), tibial anterior (perna) e primeiro músculo interósseo dorsal (pé). As medidas foram feitas antes e depois do exercício usando um algômetro de pressão, que foi colocado em cada um dos locais examinados e, em seguida, uma pressão foi aplicada aumentando gradualmente a intensidade em um taxa de aproximadamente 1 kg/s até que a sensação de pressão fosse relatada como dor.

Os resultados desse estudo demonstraram que o grupo de intervenção acreditava mais fortemente que a dor poderia ser reduzida por uma única sessão de exercício e que as informações que tinham acabado de receber mudaram o que eles pensavam sobre o efeito do exercício na dor quando comparados ao grupo controle. Após o exercício, verificou-se que o limiar de pressão, referido como dor, aumentou em ambos os grupos; entretanto, observou-se que no grupo de intervenção o aumento médio foi maior do que no grupo controle, ou seja, o grupo de intervenção suportou uma pressão maior em comparação ao grupo controle. Baseado nos resultados obtidos, os autores sugerem que os processos cognitivos na avaliação da dor podem ser manipulados para influenciar a EIH em adultos saudáveis.

Este estudo mostra que realizar sessões educacionais demonstrando que o exercício diminui a dor antes da sua realização pode alterar as respostas da dor após a realização do mesmo. Este achado tem potenciais implicações clínicas para a prescrição de exercícios para pessoas com dor crônica, pois esclarecimentos acerca da dor antes da realização de exercícios poderiam ser aplicados para melhorar as respostas à dor após exercícios.

Francisco Fábio Bezerra

Referência: Jones MD, Valenzuela T, Booth J, Taylor JL, Barry BK. Explicit education about exercise-induced hypoalgesia influences pain responses to acute exercise in healthy adults: A randomised controlled trial. J Pain. 2017. pii: S1526-5900(17)30658-2.

Alerta submetido em 16/08/2017 e aceito em 22/08/2017.

3. Intensidade da dor própria e do cônjuge em casais: efeitos longitudinais sobre sintomas depressivos

O olhar das esposas para a dor do marido

A relação entre dor e sintomas depressivos é um assunto recorrente, muitas vezes analisado de forma individual. O presente estudo analisou uma amostra de casais heterossexuais com 50 anos ou mais, durante oito anos, e buscou avaliar de que maneira a intensidade da dor dos cônjuges estava associada aos sintomas depressivos. Esta avaliação teve início em 2006 e foi repetida a cada 2 anos, até 2014.

Os resultados obtidos por meio dos questionários autoadministrados ao longo da pesquisa demonstram que a dor e os sintomas depressivos clinicamente significativos foram achados comuns na amostra e que a intensidade da dor elevada no início do estudo coincidiu com maior nível de sintomas depressivos, tanto para as mulheres, quanto para os homens. Já ao longo do tempo percebeu-se que a intensidade da dor em ambos leva à variação nos sintomas depressivos. No entanto, o mesmo não ocorreu para a dor.

As esposas que relataram dor mais intensa no início do estudo, ao contrário do que já foi descrito, apresentaram diminuição nos sintomas depressivos. Os autores discutem que estes resultados podem ser associados à maior resiliência entre as mulheres ao longo do tempo. Outro dado destaque referente às esposas é que a dor mais intensa de seus maridos tem correlação com aumento nos sintomas depressivos das mesmas. Os dois eventos acima referidos não se aplicam aos homens.

Este trabalho demonstra a importância do acompanhamento não só dos pacientes com dor, mas das pessoas que o cercam, com foco em seus cônjuges, sendo destacada a suscetibilidade das mulheres serem afetadas negativamente em sua saúde mental pela dor de seus maridos.

Thatiane Sandielen Lima Soares

Referência: Polenick CA, Brook JM, Birditt KS. Own and partner pain intensity in older couples:longitudinal effects on depressive symptoms. Pain. 2017, 158 (8) 1546–1553.

Alerta submetido em 01/09/2017 e aceito em 01/09/2017.

4. A prevenção é o melhor tratamento para a dor crônica

A atenção inicial dada à dor aguda pode ser de suma importância para que a mesma não torne uma doença, ao se tornar crônica

Um estudo recente desenvolvido pela SBED (Sociedade Brasileira para Estudo da Dor) apontou que grande parte da população, sofre, pelo menos, com um tipo de dor crônica (que dura no mínimo 90 dias). Segundo o médico Charles Amaral de Oliveira, poucas escolas de medicina possuem disciplinas especificas para o estudo da dor. "A dor é vista mais como sintoma e não como uma doença especificamente", diz. Dessa forma, tem-se que a dor aguda é um sintoma, um alerta de que alguma coisa está errada, ao passo que a crônica é uma doença. De acordo com Oliveira, o maior problema epidemiológico são as lesões de coluna. Ele cita que um estudo realizado nos Estados Unidos em 1992 e em 2006 revelou um aumento de 30% na incidência da dor em homens e mulheres, na mesma faixa etária, destacando-se o aumento do índice de massa corporal, bem como o uso de dispositivos móveis, que tem elevado as queixas de dores na coluna cervical entre a população. Frisa-se que esses achados são reflexos do que acontece em todo o mundo, ou seja, as pessoas estão se

alimentando mal, fazendo menos atividade física e adquirindo maus hábitos posturais. Ante o exposto, pode-se inferir que quando há dor há sofrimento e um impacto direto na rotina das pessoas. Por isso, especialistas reforçam cada vez mais a importância de abordar a prevenção e avançar no diagnóstico e tratamento.

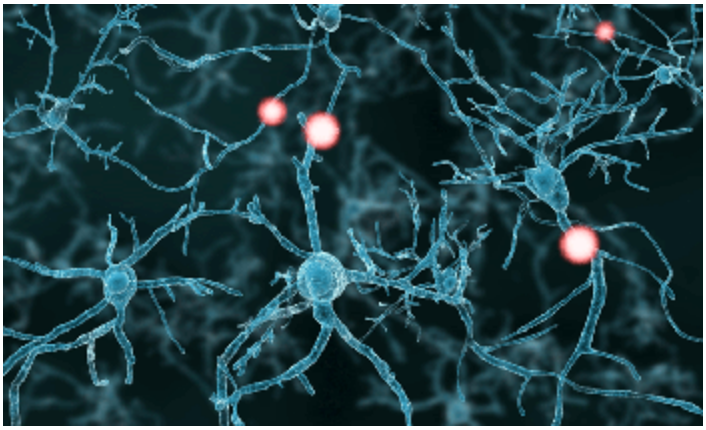
Dênis Augusto Santana dos Reis

Fonte: http://www.folhadelondrina.com.br/saude/a-dor-do-brasileiro-982517.html

Alerta submetido em 13/09/2017 e aceito em 19/09/2017.

5. Novo modelo in vitro para fibromialgia

Células do tipo glia derivadas de sangue humano como modelo de estudo da dor crônica



Um estudo recente mostra um modelo experimental para estudar a ativação de micróglia em estudos sobre dor crônica. Células humanas do tipo glia foram criadas a partir de monócitos do sangue. Utilizando linhagens produzidas com sangue de pacientes com fibromialgia e pacientes saudáveis foi possível estudar a ativação diferencial destas células tipo glia estimuladas por ATP (adenosina trifostato). Os perfis de RNA mensageiro para TNF-α e da própria proteína foram mais aumentados para as cálulas tipo glia de pacientes com fibromialgia do que as células oriundas de pacientes saudáveis. Os autores sugerem uma hipersensibilidade da micróglia de pacientes com fibromialgia para o ATP.

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

Referência: Ohgidani M1, Kato TA2, Hosoi M3, Tsuda M4, Hayakawa K1, Hayaki C5, Iwaki R3, Sagata N1, Hashimoto R6, Inoue K4, Sudo N3,5, Kanba S1. Fibromyalgia and microglial TNF-α: Translational research using human blood induced microglia-like cells. Sci Rep. 2017; 7(1):11882.

Alerta submetido em 27/09/2017 e aceito em 27/09/2017.

6. Uma nova abordagem terapêutica para o tratamento das disfunções da articulação temporomandibular

Microinjeções hipodérmicas de 15d-PGJ2

A articulação temporomandibular é uma estrutura que conecta os ligamentos da maxila à base do crânio e permite os movimentos de abertura e fechamento da boca. Quando esta articulação sofre uma lesão ou um dano, resulta no aparecimento de dores locais, o que é denominado de síndrome da articulação temporomandibular (ATM). Esta disfunção leva a uma desordem dos músculos da face e nervos adjacentes. Os principais sintomas relacionados à dor na ATM são: dificuldade na mastigação, cliques, crepitação e estalido da mandíbula, inchado no rosto, inflamação do nervo, dores de cabeça incluindo enxaquecas e bruxismo. Todos esses eventos caracterizam uma parafunção do sistema estomatognático orofacial.

Diante disso, após o correto diagnóstico da síndrome da ATM, no planejamento terapêutico primário recomenda-se o uso de medicamentos orais, tais como analgésicos opioides e anti-inflamatórios não esteroides. Entretanto, sabe-se que

existe uma grande incidência de diversos efeitos colaterais. Como alternativa terapêutica considerada padrão ouro no tratamento das disfunções de ATM, tem sido proposta a injeção intra-articular de glicocorticoides na ATM. Por outro lado, vale ressaltar que é uma técnica invasiva que causa desconforto e dor durante a aplicação da injeção, requer um profissional altamente qualificado e resulta na redução de adesão ao tratamento pelo paciente.

Recentemente foi publicado um estudo demonstrando que o desenvolvimento de novas terapias mais seguras e mais eficazes são necessárias e de grande interesse para os pacientes. Nesse estudo foi demonstrado que a aplicação da 15-desoxi-Δ12,14-prostaglandina J2 (15d-PGJ2) na ATM tem propriedades anti-inflamatórias. Além disso, para melhorar a abordagem terapêutica visando uma terapia minimamente invasiva e com efeitos desejados no controle da dor da ATM foi proposto a utilização de 57 microinjeções aplicados na pele e, em seguida a administração de uma base de creme de PGJ2 via transdérmica. Os resultados demonstraram que apenas a aplicação tópica de creme 15d-PGJ2 durante 15 min diretamente na pele de ratos não induz nenhum efeito antinociceptivo significativo. No entanto, a preparação da pele com as microinjeções durante 5 min e, em seguida a aplicação do creme 15d-PGJ2 leva a uma redução significativa no comportamento nociceptivo induzido por formalina na ATM. Este resultado é semelhante a outros achados prévios demonstrando que a injeção intra-articular de 15d-PGJ2 na ATM reduz a nocicepção em modelos animais. Além dos resultados comportamentais, também foram encontrados menores níveis das citocinas IL-1β e TNF-α no tecido da ATM. Enfim essas descobertas demonstram que a aplicação hipodérmica do creme 15d-PGJ2 associado as microinjeções promovem um melhor efeito antinociceptivo e anti-inflamatório, associado a benefícios favoráveis ao paciente e uma nova técnica na abordagem

terapêutica no controle da dor relacionado a distúrbios inflamatórios da ATM, evitando assim injeções profundas intra-articulares.

Alexandre Hashimoto Pereira Lopes

Referência: Macedo CG, Jain AK, Franz-Montan M, Napimoga MH, Clemente-Napimoga JT, Gill HS. Microneedles enhance topical delivery of 15-deoxy-Δ12,14-prostaglandin J2 and reduce nociception in temporomandibular joint of rats. J Control Release. 2017. pii: S0168-3659(17)30695-8.

Alerta submetido em 23/08/2017 e aceito em 29/08/2017.

7. A UTI neonatal e a dor

A exposição repetida à sacarose para tratamento da dor em filhotes de camundongos leva a alterações de volume encefálico na vida adulta

A utilização de sacarose nas UTIs neonatais para o controle da dor processual é o padrão atual utilizado na clínica. Porém, a Academia Americana de Pediatria ressalva a falta de estudos acerca de seu uso repetitivo e seus efeitos em longo prazo. Baseado nessa indagação e em estudos prévios, que relatam os efeitos negativos da dor precoce no desenvolvimento cerebral, foi vista a importância em relatar os efeitos do uso repetitivo da sacarose em lactentes.

Para chegar a tais resultados, utilizaram um modelo que mimetiza as condições de dor e tratamento das UTIs neonatais em 109 filhotes de camundongo, que desde sua primeira semana de vida foram divididos em dois grupos que receberiam o veículo ou sacarose por via oral e sofreriam três tipos de intervenções 10x ao dia: tátil não nociva com uso de cotonete, picada de agulha e

manipulação. Nos dias 85 a 95, onde são considerados adultos, realizou-se a ressonância magnética para avaliar o volume de 159 regiões encefálicas. Foi verificado que os camundongos expostos precocemente à sacarose possuíam 22 regiões significativamente menores.

O uso da sacarose induziu volumes encefálicos menores, principalmente em regiões de substância branca do prosencéfalo, cerebelo e hipocampo. Foi descoberto que os filhotes de camundongos expostos e que passavam pela intervenção da picada de agulha na pata tiveram os piores resultados, tendo um volume encefálico menor predominantemente em áreas envolvidas no processamento nociceptivo.

Ana Carolina Alves M. de Moura

Referência: Tremblay S, Ranger M, Chau CMY, Ellegood J, Lerch JP, Holsti L, Goldowits D, Grunau RE. Repeated exposure to sucrose for procedural pain in mouse pups leads to long-term widespread brain alterations. Pain. 2017, 158(8): 1586-1598.

Alerta submetido em 25/08/2017 e aceito em 29/08/2017.

8. A via PI3K/Akt é necessária para a sensibilização central na dor neuropática

Papel da sinalização PI3K na sensibilização central em um modelo de dor

A dor neuropática é um tipo de dor crônica que acontece pela lesão ou dano do sistema somatossensorial tanto em nível periférico como central. Os pacientes com dor neuropática apresentam alodinia (dor a um estímulo inócuo) e hiperalgesia (dor exacerbada a um estímulo nocivo). O tratamento requer uma abordagem interdisciplinar focada em drogas como anticonvulsivantes e antidepressivos. Entretanto, na maioria dos pacientes, o tratamento é insatisfatório. Visto os diversos mecanismos da dor neuropática, é importante investigar sistemicamente as alterações nos diferentes modelos de dor para melhor compreender a fisiopatologia da doença e desenvolver novas terapias.

PI3K é uma lipídeo quinase que transduz sinais para diferentes efetores, como a proteína quinase B (PKB ou Akt) e quinases que regulam a sinalização extracelular (Erk). Neste trabalho foi utilizado o modelo de constrição crônica

do nervo ciático (CCI) combinado com experimentos comportamentais (avaliação da hiperalgesia mecânica com filamentos de Von Frey), técnicas bioquímicas e eletrofisiológicas para avaliar a via PI3K/Akt na sensibilização central. Também foram utilizados dois inibidores da PI3K (Wortmannin e LY294002) como ferramentas farmacológicas.

Os resultados demonstraram que os animais com CCI desenvolveram alterações bioquímicas e eletrofisiológicas que foram revertidas com os inibidores da PI3K, bem como a hiperalgesia mecânica foi significativamente reduzida com esses inibidores. Por tanto, neste estudo foi demonstrado que a via de sinalização PI3K/Akt é importante na sensibilização central e mostrou-se um novo alvo terapêutico para o tratamento da dor neuropática.

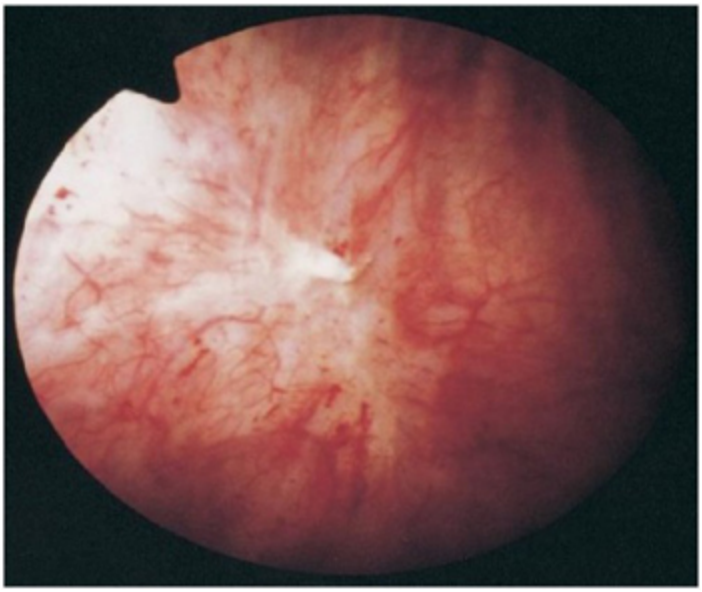
Erika Ivanna Araya Pallarés

Referência: Liu, W., Lv, Y., & Ren, F. PI3K/Akt Pathway is Required for Spinal Central Sensitization in Neuropathic Pain. (2017). Cellular and Molecular Neurobiology, 1-9.

Alerta submetido em 04/09/2017 e aceito em 05/09/2017.

9. Papel do receptor Toll-like 7 na cistite intersticial do tipo Hunner

Uma nova possibilidade de tratamento para quem tem úlcera de Hunner



A cistite intersticial é uma doença crônica que provoca inflamações na parede da bexiga, podendo evoluir para úlcera de Hunner, o que caracteriza uma complicação do quadro. Os mecanismos desta patologia não estão totalmente elucidados, porém acredita-se que sua origem seja autoimune.

O estudo buscou relacionar a expressão do Toll Like Receptor 7 (TLR 7) com esta patologia e para isso foram realizados experimentos in vivo e in vitro. Em células de humanos com a doença foi observado aumento na expressão e na transcrição gênica para esse receptor. Utilizaram-se análises quanto à nocicepção em camundongos, modificações estruturais da bexiga e a histologia desses tecidos em grupos que haviam recebido agonista e antagonista desse receptor.

Concluiu-se que a ativação do TLR 7 levou a edema e espessamento da parede da bexiga, infiltração celular, nocicepção e alterações significativas quanto ao volume de diurese excretado. O antagonista, Hidroxicloroquina, reverteu esses efeitos quanto ao volume da diurese e a contração muscular da bexiga. Os autores concluem que seu uso pode ser eficaz para o tratamento dessa doença. Contudo, há a necessidade de mais estudos.

Mirelle Falcão Barreto

Referências: Ichihara K, Aizawa N, Akiyama Y, Kamei J, Masumori N, Andersson KE, Homma Y, Igawa Y. Toll-like receptor 7 is overexpressed in the bladder of Hunner-type interstitial cystitis, and its activation in the mouse bladder can induce cystitis and bladder pain. Pain. 2017, 158(8):1538-1545.

Alerta submetido em 19/09/2017 e aceito em 19/09/2017.

10. Envolvimento de tirosina quinases extracelulares na dor via receptor EphB2 e NMDAR

Pensando fora da caixa...

A fosforilação é uma das formas mais bem conhecidas de modular a atividade de enzimas, canais e receptores. Embora a existência de fosforilação de proteínas extracelulares ter sido sugerida em meados do ano de 1800, quando se demonstrou que a grupamentos fosfato ligados a caseína, este processo tem sido muito melhor caracterizado em proteínas intracelulares, mesmo em receptores, a qual ocorre em sua porção intracelular, e pouco se conhece sobre os efeitos causados pela fosforilação de proteínas extracelulares. No entanto, um publicado por Kenji Hanamura et al. liderado pelo Matthew Dalva, os autores demonstraram que o processo de fosforilação extracelular de proteínas também ocorre na porção extracelular de uma proteína transmembranar chamada EphB2, localizada na superfície dos neurônios da medula espinhal. Esta proteína pode ser fosforilada após ligação de seu ligante, o qual também se encontra localizada na membrana dos mesmos neurônios, a ephrin-B. A fosforilação extracelular do receptor EphB2 aumenta a expressão sináptica do receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDAR) e a sua excitabilidade. Em ratos, os pesquisadores mostram que a fosforilação do resíduo Y504

na porção extracelular do EPhB2 aumenta durante a dor crônica, e a redução fosforilação de EphB2 pela administração intratecal do K252b, um inibidor de quinase impermeável a membrana, diminui a dor. Maiores detalhes podem ser encontrados na figura 1. Esta função recentemente identificada para a fosforilação extracelular poderia servir como alvo potencial para futuras terapias de dor.

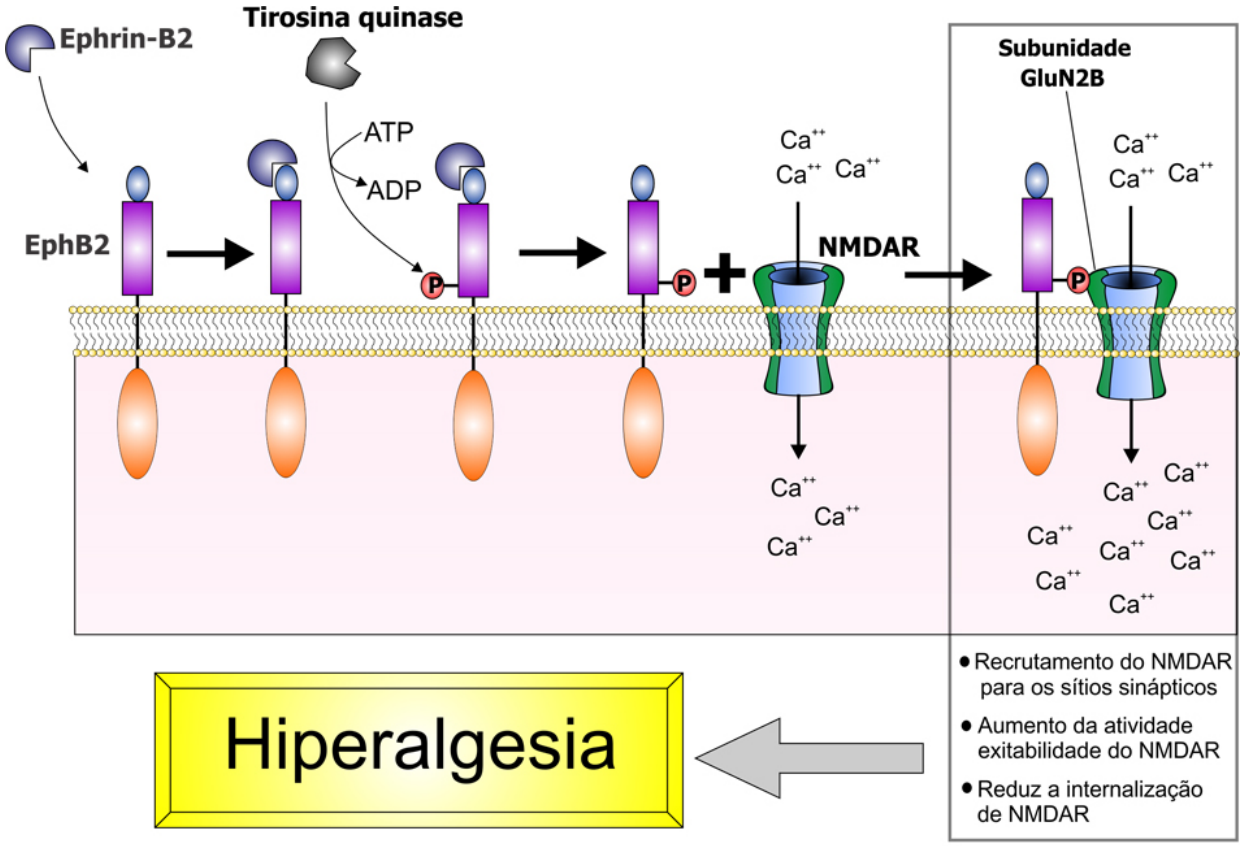


Figura 1. A ligação da Ephrin-B2 a porção extracelular do EphB2 habilita a fosforilação da porção extracelular do receptor EphB por tirosina quinases extracelulares. O receptore EphB2 fosforilado interage com asubunidade GluN2B do NMDAR, promovendo os efeitos descritos na figura, os quais resultam no aumento da hiperalgesia.

Rangel Leal Silva

Referência: Hanamura K, Washburn HR, Sheffler-Collins SI, Xia NL, Henderson N, Tillu DV, et al. (2017) Extracellular phosphorylation of a receptor tyrosine kinase controls synaptic localization of NMDA receptors and regulates pathological pain. PLoS Biol 15(7): e2002457. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2002457

Alerta submetido em 27/09/2017 e aceito em 27/09/2017.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

- Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

- E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em terapia antálgica e cirurgia funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutor em clínica cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (2016), atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.

- E-mail: serguey@usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alopesusp@hotmail.com

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

- Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor crônica

- E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Anne Karoline Schreiber**

- Bióloga

- Principal área de interesse: dor neuropática, dor neuropática diabética

- E-mail: anne-bio@hotmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

- Doutorado em bioquímica e pós-doutorado em farmacologia

- Principal área de interesse: farmacologia, bioquímica e biologia molecular

- E-mail: cassia.regina@ufu.br

- **Dênis Augusto Santana Reis**

- Bacharel em Biomedicina pela UEL, mestre em Farmacologia pela FMRP-USP e discente do curso de Direito na UEL

- Principal área de interesse: dor neuropática, mecanismo de ação de fármacos, impacto econômico e social da dor

- E-mail: denisaugusto.sr@gmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**
    - Adriele Alves Santos
    - Amanda de Araujo Fonseca

- Ana Carolina Alves M. de Moura
- Giovanna O. de Brito
- Gleidson Tavares Lima - **Desenvolvedor do livro em formato digital.**
- Leonardo Gomes Oliveira da Silva
- Letícia Menezes Rodrigues
- Mariana Miranda da Costa
- Mirelle Falcão Barreto
- Thaise Loyanne Felix Dias
- Thatiane Sandielen Lima Soares

- **Erika Ivanna Araya Pallarés**

- Farmacêutica, especialista em farmácia clínica, mestranda em farmacologia (UFPR)

- Principal área de interesse: farmacologia da dor

- E-mail: erikaiaraya@gmail.com

- **Francisco Fábio Bezerra de Oliveira**

- Graduação em Fisioterapia, mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará e doutorando em Farmacologia pela UFC

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: fabiobezerra18@gmail.com

- **Janaína de Andrade Pereira**

- Graduanda em Ciências Farmacêuticas (UNAERP)

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: janaina.andradep@gmail.com

- **Janetti Nogueira de Francischi**

- Professora Titular do Departamento de Farmacologia do ICB-UFMG

- Principal área de interesse: farmacologia da Inflamação e da dor

- E-mail: janettif@icb.ufmg.br

- **Jozi Godoy Figueiredo**

- Bacharel e Licenciada em Química/UFPEL, Mestrado e doutorado em Bioquímica/UFC

- Principal área de interesse: química da dor

- E-mail: jozigodoy@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP e Pós-doutora pela FCFRP-USP. Atualmente, é pós-doutoranda do King's College London, Reino Unido

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

- Principal área de interesse: dor e analgesia

- E-mail: mani@unb.br

- **Mateus Fortes Rossato**

- Farmacêutico, mestre e doutor em bioquímica, pós-doutorando em farmacologia

- Principal área de interesse: dor, neurotransmissão, sinalização celular, desenvolvimento de novos fármacos

- E-mail: mateus.rossato@gmail.com

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor neuropática

- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

- Farmacêutico Industrial (UFF), Doutor em farmacologia (FMRP-USP), Pós-graduando no MBA executivo de Gestão em Saúde na Fundação Getúlio Vargas, Professor da Faculdade Estácio do Amazonas.

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

- Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia

- Principal área de interesse: inflamação e dor Inflamatória

- E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

Capas e demais figuras

Licensed under CC BY-SA 4.0

---

* Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo